

## Síndrome hemofagocítico. Reporte de un caso y revisión de bibliografía

Marcos García Nava,\* Jesús Enrique Calvo Colindres,\*\* Jesús Duarte Mote,\*\*\* Socorro Romero-Figueroa\*\*\*\*

### RESUMEN

El síndrome hemofagocítico, también llamado linfohistiocitosis hemofagocítica, es un padecimiento que se caracteriza por la activación de histiocitos con hemofagocitosis en la médula ósea y el sistema retículo endotelial, desencadenado por un defecto en el linfocito T al estimular la producción de  $\text{INF-}\gamma$  y múltiples interleucinas implicadas que promueven la activación del macrófago. Esta afección cursa con fiebre, citopenias, hepatoesplenomegalia y hemofagocitosis. El objetivo de esta comunicación es: conocer la fisiopatología, identificar el padecimiento de manera oportuna y administrar el tratamiento temprano, que son los factores determinantes para la supervivencia del paciente.

**Palabras clave:** síndrome hemofagocítico, linfohistiocitosis hemofagocítica, histiocitos, hemofagocitosis, médula ósea, sistema retículo endotelial.

### ABSTRACT

The Hemophagocytic Syndrome, also referred as Haemophagocytic Lymphohistiocytosis is a clinicopathologic entity characterized by the activation of histocytes with hemophagocytosis in bone marrow and reticuloendothelial system, triggered by default in the T lymphocyte by stimulating the production of  $\text{INF-}\gamma$  and multiple interleukins involved that promote macrophage activation, this disease curse with fever, cytopenias, hepatosplenomegaly and hemophagocytosis, know the pathophysiology, identify the condition in a timely manner and early treatment are key factors in patient survival.

**Key words:** Hemophagocytic Syndrome, Haemophagocytic Lymphohistiocytosis, Histocytes, Hemophagocytosis.

El síndrome hemofagocítico representa un espectro de afecciones innatas o adquiridas con una alteración en la regulación inmunológica de severidad variable. Comprende formas primarias o congénitas: linfohistiocitosis familiar y defectos inmunes, como los

síndromes de Chediack-Higashi, Griscelli, y síndrome proliferativo ligado al X o enfermedad de Purtilo. También se encuentran formas secundarias o adquiridas de causa variable que comprende procesos infecciosos, enfermedades autoinmunitarias, padecimientos oncológicos, entre otros.<sup>1</sup>

En México no se cuenta con estadísticas de su incidencia; sin embargo, se estima que (en Suecia) hay 1.2 casos por cada millón de habitantes; es decir, 1:50,000 nacimientos.<sup>2</sup> Los hallazgos más comunes comprenden: fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, coagulopatías, hemofagocitosis en la médula ósea y sistema reticuloendotelial e hiperferritinemia.<sup>3</sup>

El defecto inmunológico se basa en la activación del sistema mononuclear con hipersecreción de citocinas proinflamatorias como consecuencia de una respuesta descontrolada entre el linfocito T y el macrófago, responsables de los síntomas mencionados.

El diagnóstico se basa en encontrar 5 de los 8 criterios propuestos por el Grupo de Estudio de la Sociedad de Histiocitos formulados en 1991 y que siguen siendo aceptados hasta la fecha. El tratamiento se basa en frenar la respuesta inmunológica descontrolada de manera agresiva con una amplia variedad de fármacos inmunoquimioterapéuticos.<sup>4</sup>

\* Médico interno de pregrado, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Universidad Autónoma del Estado de México.

\*\* Especialista en Medicina Interna, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM Toluca, Estado de México.

\*\*\* Especialista en Medicina Interna, jefe de Terapia Intensiva, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM Toluca, Estado de México.

\*\*\*\* Doctora en Investigación Clínica, Instituto Politécnico Nacional. Coordinación en Investigación en Salud, Delegación México Poniente, IMSS.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte Mote. Hospital General Dr. Nicolás San Juan s/n colonia Ex Hacienda La Magdalena, Toluca, Estado de México. Correo electrónico: hgnsjduarte@yahoo.com.mx  
Recibido: 14 de agosto 2012. Aceptado: noviembre 2012.

Este artículo debe citarse como: García-Nava M, Calvo-Colindres JE, Duarte-Mote J, Romero-Figueroa S. Síndrome hemofagocítico. Reporte de un caso y revisión de bibliografía. Med Int Mex 2013;29(1):101-105.

Enseguida se reporta el caso con una presentación clásica, pero de causa no reportada, hasta el momento, en la bibliografía.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 25 años de edad, soltero, escolaridad licenciatura, católico, nivel socioeconómico medio, madre con hipertensión arterial sistémica en tratamiento, niega enfermedades crónico-degenerativas, padecimientos oncológicos o reumatológicos en su familia.

Tabaquismo de dos cigarrillos a la semana y alcoholismo ocasional una vez al mes sin llegar a la embriaguez. Se considera con buen estado de salud hasta la fecha, sin internamientos previos, sin vida sexual activa en los últimos tres meses, niega alergias, accidentes, cirugías y transfusiones.

El padecimiento actual se inició tres días antes, con: disuria, poliuria, polaquiuria, y tenesmo vesical, sin recibir atención médica. Ingresó al servicio de Urgencias debido a fiebre de 38.7°C, frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto; tensión arterial de 130/80 mmHg, facies febril y dolorosa, posición forzada por el dolor, marcha sin alteraciones. A la exploración física se le encontró: ubicado en tiempo y espacio, cooperador, conjuntivas hiperémicas, mucosas orales deshidratadas ++, cuello sin datos de ingurgitación yugular, campos pulmonares limpios y ventilados, ruidos cardíacos rítmicos y de buena intensidad, sin agregados, abdomen sin hiperestesia ni hiperalgesia, peristalsis, aunque disminuida, Giordano derecho positivo, Murphy, Mc Burney, Robbins, y puntos uretrales negativos.

Se realizó una citometría hemática que reportó leucocitosis de 16,000/mm<sup>3</sup> a expensas de granulocitos de 92%, sin desviación a la izquierda, fórmula roja sin alteraciones, química sanguínea de seis elementos y electrolitos séricos sin alteraciones.

El examen general de orina reportó: líquido turbio, cristales de oxalato de calcio escasos, leucocitos 15-20 por campo, nitritos positivos y bacterias abundantes.

El ultrasonido renal bilateral reportó que el riñón derecho tenía aumento de tamaño, sin alteraciones en la relación córtico-medular, por lo que se descartaron datos de pielocaliectasia o litiasis renoureteral.

Impresión diagnóstica: pielonefritis aguda.

Se ingresó al piso para control del padecimiento; se inició tratamiento con ciprofloxacina a dosis de 200 mg por

vía intravenosa cada 12 horas, metamizol 1 g por la misma vía cada ocho horas, butilhioscina 20 mg IV cada 8 horas.

Al tercer día de estancia intrahospitalaria el paciente estaba asintomático, con signos vitales en parámetros normales y la exploración física sin alteraciones. Se valoró la alta para el cuarto día, con tratamiento antimicrobiano y sintomático ambulatorio. Por la noche, horas previas a su egreso, inició con fiebre de 39.3 °C, sin daño neurológico ni cardiopulmonar, en el abdomen se palpó una ligera esplenomegalia, ausencia de síntomas y signos urinarios o persistencia del cuadro de pielonefritis aguda.

Se difirió el alta y se realizaron exámenes de laboratorio de control que revelaron: hemoglobina 10.5 mg/dL, con leucocitos 2560/mm<sup>3</sup>, granulocitos 1430/mm<sup>3</sup>, plaquetas 96,000/mm<sup>3</sup>, química sanguínea con triglicéridos 839 mg/dL, glucosa 117; electrolitos séricos y pruebas de función hepática dentro de los parámetros normales. LDH 835 UI/L. Por ultrasonido se corroboró esplenomegalia.

Se realizó un hemocultivo con resultado (en el séptimo día de estancia intrahospitalaria) negativo y urocultivo positivo a *E. coli* sensible a ceftriaxona, ciprofloxacina y resistente a trimetoprima-sulfametoxazol.

Se interconsultó con los médicos del servicio de Reumatología que indicaron aislamiento, suspensión de antimicrobiano y resto de medicamentos, control térmico con medios físicos y solicitaron aspirado de médula ósea que reveló hemofagocitosis.

Se diagnosticó síndrome hemofagocítico y se inició tratamiento al noveno día con metilprednisolona a dosis de 2 mg/kg/día, se agregó ceftriaxona 1 g por vía intravenosa cada 12 h, fluconazol 100 mg por la misma vía cada 24 h, metamizol 1 g por vía intravenosa cada 8 h. Al décimo primer día, luego de una respuesta poco favorable, se valoró el uso de ciclosporina A; sin embargo, al día 13 comenzó a tener una respuesta positiva del esteroide como monoterapia. Al vigésimo primer día de estancia intrahospitalaria y luego de la evolución favorable, el paciente egresó del servicio con alta por el servicio de Reumatología y control por consulta externa, con esquema de reducción de esteroide, antimicrobianos y antimicóticos. Tres meses después se dio de alta de ese servicio.

## DISCUSIÓN

El síndrome hemofagocítico representa un espectro de condiciones innatas o adquiridas con alteraciones en la

regulación inmunológica de severidad variable, comprende formas (Figuras 1 y 2):

- Primaria o congénitas:
  - Linfohistiocitosis familiar (LHF) tipo I; en la que no se ha identificado el defecto, pero al parecer éste se encuentra en el cromosoma 9q21.3-22. En el tipo II existe un error que se manifiesta con disminución de la expresión de perforinas. En el tipo III la concentración de perforinas es normal; sin embargo, existe un defecto en la proteína Munc 13-14, proteína que se encuentra en la membrana celular para la liberación de gránulos enzimáticos.
  - Defectos inmunitarios, como los síndromes de Chediack-Higashi; que cursa con albinismo, facilidad a los hematomas y pancitopenia, donde los gránulos son muy grandes para poder ser liberados contra la célula blanco. Además, en el síndrome de Griscelli se trata de pacientes con cabello gris y alteraciones pigmentarias hipo o hiperpigmentarias, donde el defecto aislado se encuentra en Rab27A, proteína de la membrana celular que también es necesaria para la liberación de los gránulos y, finalmente, síndrome proliferativo ligado al X o enfermedad de Purtilo, donde su defecto se desconoce.<sup>5</sup>
- También se encuentran las formas secundarias o adquiridas de causa variable que comprende:
  - Procesos infecciosos en donde el agente aislado, casi en 80% de los casos es el virus de Epstein Barr. No obstante, también citomegalovirus y parvovirus B19; sin embargo, entre los agentes bacterianos hasta la fecha se han identificado: *M. tuberculosis*, *Salmonella typhi*, *Brucella* y *Rickettsia*; sin embargo, en ninguna de las bibliografías consultadas reportan *E. coli* como agente etiológico tal y, como sucede en el caso reportado, la identificación de ese agente biológico es un hallazgo nuevo en la bibliografía relacionada con este tema; por último, las enfermedades autoinmunitarias, padecimientos oncológicos, entre otros.<sup>6</sup>

El defecto inmunológico relacionado con las causas adquiridas se basa en la activación del sistema mononuclear con hipersecreción de citocinas proinflamatorias como consecuencia de una respuesta descontrolada entre el linfocito T y el macrófago, responsables de los síntomas

mencionados. Para esto es necesario recordar la cascada fisiológica del sistema inmunológico, que enseguida se describe.

Después que la célula dendrítica fagocita al agente infeccioso, el antígeno sufre endocitosis para formar un endosoma temprano y unirse con el MHC II (complejo mayor de histocompatibilidad tipo II) y la fusión de estos dos establecer un endosoma tardío y tras sufrir un proceso enzimático deshacer la cadena del MHC II, logra exponer el MHC II con el antígeno para que pueda ser presentado al linfocito T.

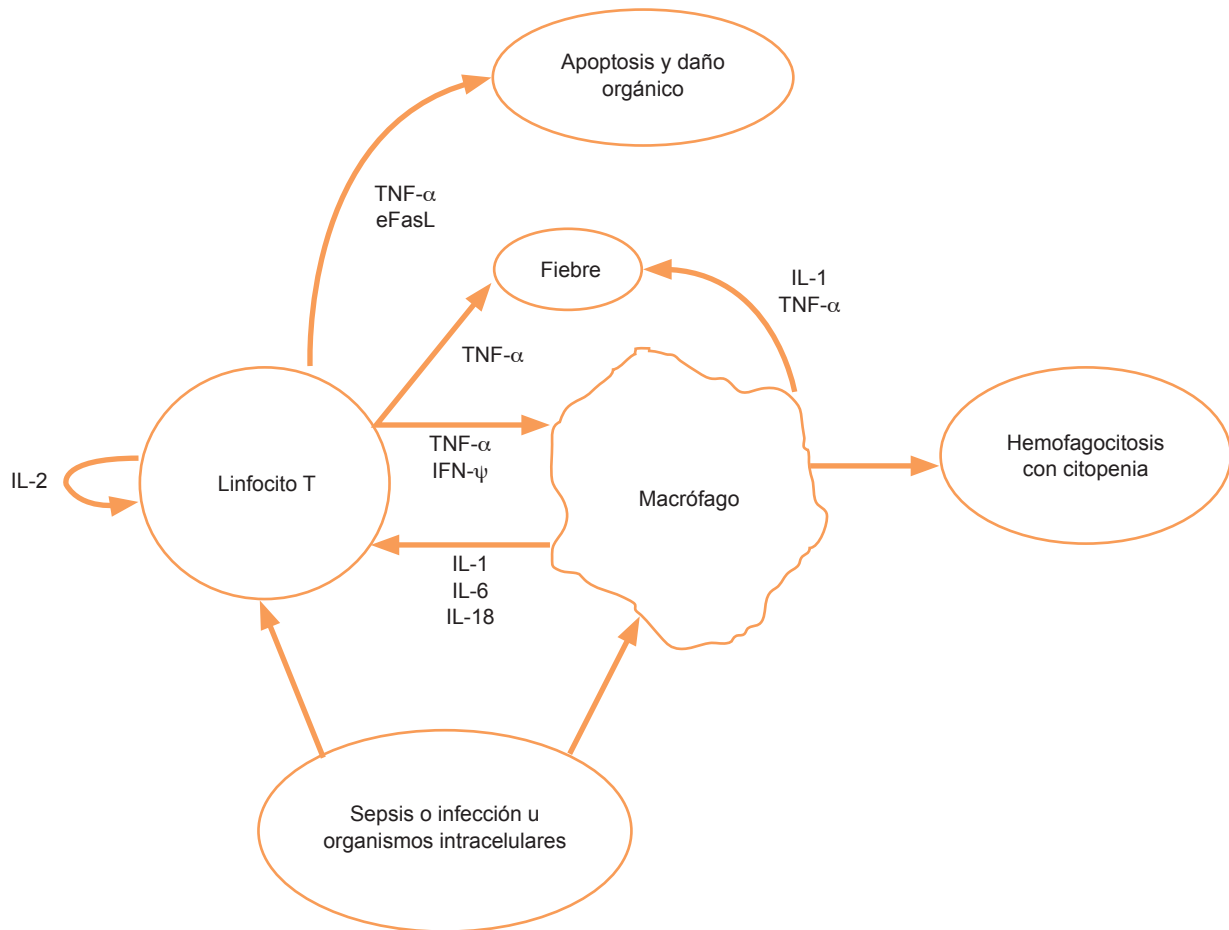
Posteriormente, luego de presentar el antígeno al linfocito T, se inicia el proceso de activación a través de la secreción de IL-1 e IL-12. A su vez, el linfocito inicia la secreción de IL 3,4,5, y 6 para promover la diferenciación y activación del sistema inmunitario contra el agente etiológico.<sup>7</sup>

Durante el proceso de activación entre el linfocito T y el macrófago el síndrome hemofagocítico se caracteriza por la retroalimentación positiva de manera viciosa sin su desenlace fisiológico típico.

El linfocito T secreta constantemente IL-2 que promueve la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas y su respectiva producción de anticuerpos, así mismo, la constante producción de TNF- $\alpha$  activa la vía Fas que induce la apoptosis y que, junto con el INF- $\gamma$ , promueve que el macrófago secrete IL-1 y mayores cantidades de TNF- $\alpha$ . Acto reflejo, el macrófago secreta IL-6 e IL-18 y concentraciones más altas de IL-1 que contribuyen a que el linfocito T siga secretando las interleucinas y factores proinflamatorios descritos, hasta completar un círculo vicioso de hipercitocinemia, que son las responsables directas de las características clínicas que se describirán más adelante.<sup>8</sup> Figura 1

La hiperestimulación del macrófago es la causante de la hemofagocitosis; sin embargo, aún queda pendiente dilucidar la razón por la que esta célula histiocitaria tiende a fagocitar eritrocitos dentro de la médula ósea y retículo endotelial. Existen, hasta el momento, teorías relacionadas con este comportamiento:

1. Activación por citocinas: es tal la cantidad de citocinas circulantes que promueven que el macrófago se “confunda” y comience a fagocitar glóbulos rojos; sin embargo, esta teoría carece de elementos que describan la selectividad hacia el eritrocito y mayor detalle en los mecanismos fisiopatológicos.



**Figura 1.** Modificado de Fisman DN, Hemophagocytic Syndromes and Infection, Emerg Infect Dis 2000; 6: 601-608

2. Producción de autoanticuerpos: el paciente tiene predisposición genética de producción de anticuerpos dirigidos contra eritrocitos, que en circunstancias fisiológicas no muestran ninguna señal de patología; sin embargo, frente a la hipercitocinemia son activados y producidos gracias a la IL-2, y, posteriormente, el macrófago los destruye. A pesar de esto aún no se han podido corroborar esos autoanticuerpos.
3. Mediada por complejos inmunitarios: el depósito de complejos inmunitarios dentro del eritrocito tiene la capacidad de activar los receptores del histiocito frente a la hipercitocinemia.<sup>9</sup>

Las teorías mencionadas son válidas y aceptadas hasta el momento porque tienen elementos que apoyan el evento fisiopatológico; sin embargo, por nuestra parte proponemos que el eritrocito es una célula que posee hasta

600 anticuerpos de superficie en su membrana celular, lo que predispone a una hipersensibilidad dirigida contra el mismo. Esto sólo explica la anemia con la que cursan estos pacientes. La neutropenia también es un evento característico debido a que los leucocitos tienen incluso 100 anticuerpos de superficie. Por ello se propone que la hemofagocitosis es un evento típico; sin embargo, también podría haber fagocitosis de los leucocitos, que no se identifica porque en la médula ósea la relación glóbulo blanco y glóbulo rojo es de 1:4 respectivamente. Al haber mayor cantidad de glóbulos rojos, durante el análisis de aspirado de médula ósea estos son los únicos identificados con fagocitosis. Esta teoría requiere estudios para corroborarla; sin embargo, de ser cierta, existirían anticuerpos que, tanto glóbulos rojos y blancos comparten para ser predispuestos a ser fagocitados por las células dendríticas.

El cuadro clínico y el diagnóstico se basan en los Criterios de la Sociedad Histocitaria (Cuadro 1), y tales características son explicadas por la fisiopatología de la enfermedad; es decir, la hipercitocinemia característica del síndrome hemofagocítico, la IL-1 e IL-6 promueven el proceso febril, mientras que el TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$  provocan pancitopenia. Además, el TNF- $\alpha$  inhibe la lipoprotein lipasa que, acto reflejo, provoca hipertrigliceridemia. Los macrófagos activados no sólo secretan ferritina, sino también activador tisular del plasminógeno, lo que provoca aumento en las concentraciones de plasmina e hiperfibrinólisis. Todos estos eventos explican las características clínicas del paciente con síndrome hemofagocítico y los criterios diagnósticos establecidos.<sup>10</sup>

El diagnóstico diferencial incluye a la leucemia, que se distingue fácilmente por los resultados del aspirado de médula ósea. La histiocitosis de células de Langerhans, que se caracteriza a grandes rasgos por rash, lesiones óseas y alteraciones meníngeas. También la organomegalia, con función hepática anormal e hipertrigliceridemia en recién nacidos podría sugerir enfermedades metabólicas, donde la fiebre y las alteraciones inmunológicas no deben esperarse. Las hepatitis crónicas no cursan con hemofagocitosis, y finalmente los síndromes mielodisplásicos cursan con aumento de la eritropoyesis.<sup>10</sup>

El tratamiento se basa en detener la producción de citocinas mediante inmunosupresión, con la amplia gama de medicamentos de la que actualmente se tiene al alcance de la mano. Se inicia con control de la enfermedad subyacente y dosis altas de esteroides (por ejemplo, metilprednisolona 1-2 mg/kg/día); posteriormente, al no obtener

respuesta favorable puede considerarse la prescripción de ciclosporina A combinada con etopósido o la aplicación de inmunoglobulina intravenosa. La plasmaféresis es una opción viable que también puede ser valorada en la caso de casos graves.<sup>6,11,12</sup>

## CONCLUSIONES

El síndrome hemofagocítico es un padecimiento excepcional, con criterios diagnósticos bien establecidos derivados de la fisiopatología de la enfermedad, identificarla y tratarla de manera oportuna aumenta la supervivencia del paciente. Haber detectado un caso dentro de nuestro hospital de segundo nivel, e identificado un agente etiológico no descrito previamente en la bibliografía universal y establecer una teoría que puede ser estudiada más adelante con mayor detalle, abre nuevas puertas a la investigación para aportar nuevos datos para el diagnóstico temprano y control de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of Hemophagocytic syndrome. *Autoimmun Rev* 2004;3: 69-75.
2. Henter Jan-Inge, Samuelsson-Horne AC, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunotherapy and bone marrow transplantation. *Rev Blood* 2002;100:2367-2373.
3. Kumakura S. Hemophagocytic Syndrome. *Intern Med* 2005;44:278-280.
4. Mayordomo-Colunga J, Rey C, González S, Concha A. Multi-organ failure due to hemophagocytic syndrome: A case report. *Rev Cases Journal* 2008;1:209.
5. Jabado N, McCusker C, Basile Gde S. Pediatric Hemophagocytic Syndromes: A diagnostic and therapeutic challenge. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2005;1(4):142-160.
6. Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005;135:299-314.
7. Bruce A. *Molecular Biology of the Cell*. 5ª ed. New York: Garland Science, 2008;1583-1595.
8. Fisman ND. Hemophagocytic Syndromes and Infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6:601-608.
9. Kumakura S, Ishikura H, Kondo M, Murakawa Y, Masuda J, Kobayashi S. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol* 2004;14:205-215.
10. Janka GE. Hemophagocytic Syndromes. *Blood Rev* 2007;21:245-253.
11. Emmenegger U, Reimers A, Frey U, Fux Ch, Bihl F, Semela D, et al. Reactive Macrophage Activation Syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly* 2002;132:230-236.
12. Filipovich AH. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Other Hemophagocytic Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:293-313.

### Cuadro 1. Criterios diagnósticos para síndrome hemofagocítico

1. Enfermedad familiar-defecto genético conocido
2. Fiebre
3. Esplenomegalia
4. Citopenias igual o más de dos líneas celulares
5. Hemoglobina menos de 9 mg/dL
6. Plaquetas menos de  $100 \times 10^9/L$
7. Neutrófilos menor de  $1 \times 10^9/L$
8. Hipertrigliceridemia igual o mayor a 3 mmol/L
9. Hiperfibrinogenemia menor a 1.5g/L
10. Ferritina mayor a 500mcg/L
11. sCD25 igual o mayor 2400 U/mL
12. Disminución o ausencia de la actividad de las células NK
13. Hemofagocitosis en aspirado de médula ósea

Modificado de Janka GE. Hemophagocytic Syndromes. *Blood Rev* 2007;21:245-253.